

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen
Direktor: Professor Dr. N. Henning

**Untersuchungen über den Wert
der Sulfonamidazetylierung
als Leberfunktionsprobe
und über die Beeinflussung der Azetylierung
durch Hemmstoffe und durch Panthenol**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

von
Willi Fahsold
aus Kirchenlaibach/Ofr.

Dekan: Prof. Dr. F. Heim

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1959

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Professor Dr. N. Henning)

Untersuchungen über den Wert der Sulfonamidazetylierung als Leberfunktionsprobe

und über die Beeinflussung der Azetylierung durch Hemmstoffe
und durch Panthenol

Von Willi Fahsold**) und Harald Schön

Einleitung

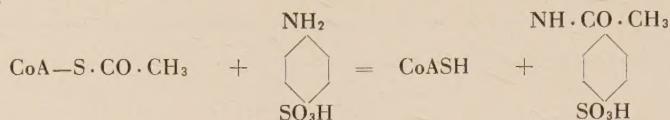
Die Leber hat im Stoffwechsel des Körpers eine vielseitige Funktion und bietet daher viele Möglichkeiten für Funktionsprüfungen in der klinischen Diagnostik. Auf der einen Seite kann man bei Schädigung der Leber Stoffe im Blut, im Duodenalsaft und im Stuhl nachweisen, die normalerweise dort nicht vorkommen; physiologischerweise vorhandene Stoffe können vermehrt oder vermindert sein. Auf der anderen Seite wird die Leber künstlich vor eine Aufgabe gestellt, deren Bewältigung einen Eindruck von der Leistungsfähigkeit dieses Organs verschafft. Zur Verfügung stehen neben vielen anderen die Galaktoseprobe nach Bauer, Ludwig und Strehler, die Belastungsprobe mit Aminosäuren nach Glaessner, die Hippursäureprobe nach Quick, die Testazidprobe nach Felix und Teske, die Bilirubinbelastungsprobe nach Bergmann und Eilbott und die Ausscheidungsproben z. B. mit Bromthalein oder Kongorot usw. Auch die Entgiftungsfunktion der Leber im Sinne der Azetylierung wurde, nachdem von Gaehdgens (1) der Sulfonamidstoffwechsel bei Schwangeren und Wöchnerinnen untersucht und bei diesen eine stärkere Azetylierung festgestellt wurde, zu einer Leberfunktionsprobe herangezogen (2/3). Wir stellten uns eine ähnliche Aufgabe.

Im Mittelpunkt unserer Betrachtungen steht das Coencym A in seiner Funktion als Coferment bei der Transazetylierung. Von Lipmann und Mit. (4) wurde dessen Funktion aufgeklärt. Es leitet im Zellstoffwechsel u. a. die Endoxydation ein, indem es die Essigsäure, die beim Abbau sowohl der Fette als auch der Kohlehydrate entsteht, durch Bindung an seine SH-Gruppe „aktiviert“ und auf Oxalessigsäure überträgt. Die dabei entstehende

*) Hier kann es allerdings nötig werden, vorher noch mit 1-2 Tropfen der NH_3 -Lösung den etwas höheren Säuregehalt abzustumpfen und dann erst den Puffer zuzugeben.

**) (D 29)

Zitronensäure ist das Anfangsglied des Zitronensäurezyklus. Die wichtige Funktion, die dieses Ferment hat, gab Anlaß dazu, die Möglichkeiten einer Funktionsdiagnostik zu prüfen. Seit den Versuchen verschiedener Autoren (4-8) mit Taubenleberektrakt erwies sich das Sulfanilamid als geeigneter Akzeptor für die aktivierte Essigsäure. Dabei spielt sich folgender Prozeß ab:



Zu 60% findet diese Reaktion beim Menschen in der Leber statt, da das Ferment zum Hauptteil im Leberparenchym in den Mitochondrien lokalisiert ist. Diese Tatsache versuchten Schäfer und Mit. (2) zu einer Leberfunktionsprobe, d. h. für die Prüfung der Azetylierungsfähigkeit der Leber zu verwerten. Sie verwendeten dabei als Akzeptor das Sulfathiazol „Eleudron“ wegen seiner günstigen Resorption und Ausscheidung durch den Harn. Dabei wurde über 24 Stunden der Harn gesammelt und darin die Anteile an freiem und an azetyliertem Sulfathiazol bestimmt. Bei gesunden Personen schwankte der Quotient azetyliertes/freies Sulfathiazol zwischen 0,2 und über 1. Deshalb wurden die Messungen in 2-Stundenharnportionen vorgenommen, um eine zeitliche Funktion der Azetylierung zu erhalten. Bei gesunden Personen lag der Höhepunkt der Ausscheidung des gesamten und des azetylierten Eleudrons nach etwa 5 Stunden, nach 7 Stunden war schon fast die Hälfte ausgeschieden und nach 24 Stunden waren nur noch Spuren im Harn zu finden. Bei Patienten mit Leberparenchymschaden lag das Maximum der Ausscheidung des gesamten Eleudrons nach mehr als 6 Stunden, und ein zu dem Zeitpunkt der maximalen Ausscheidung niedriger Prozentsatz an azetyliertem Sulfathiazol ist als ein Hinweis auf eine geschädigte Leberfunktion anzusehen. Auch Bogner u. Mit. (9) untersuchten die Azetylierung bei Normalpersonen und bei Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen. Dabei fanden sie für das azetylierte Sulfonamid Gantrisin einen durchschnittlichen Wert von 21 mg%, mit einer Schwankungsbreite zwischen 17,0 und 25,2%. Bei den verschiedenen Lebererkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber gesunden Personen. Bei 3 Patienten mit Hyperthyreose schwankten die Werte zwischen 18,1 und 39,6% und bei Magenulzera und Magenstenosen waren sie deutlich erniedrigt. Das Sulfonamid wurde intravenös verabfolgt.

Unsere neuerlichen Untersuchungen galten dem Zweck, festzustellen, ob bei bestimmten Lebererkrankungen, bei malignen Erkrankungen des leukopoetischen und des retikuloendothelialen Systems, insbesondere beim Morbus Hodgkin und auch bei Erkrankungen der Schilddrüse und bei Fettsucht ein Unterschied in der Azetylierungsrate des Eleudrons festzustellen ist und ob bei zu geringer Azetylierung eine Verbesserung durch Zufuhr von Panthenol zu erreichen ist.

Bei Ausschluß von Pantothenensäure aus der Nahrung stellte man bei Kaninchen eine Verringerung des CoA-Gehaltes in verschiedenen Organen fest, besonders in der Nebenniere, aber auch in der Niere, in der Leber und im Herzmuskel (10). Setzte man wieder Pantothenensäure zu, so stieg der Coencym A-Gehalt der Leber schon innerhalb einer Stunde wieder auf normale Höhe an (10). Die Zelle ist also bestrebt, ihren Coencym A-Gehalt

zu sichern. Bogner und Mitarbb. (9) untersuchten den Einfluß von Panto-
thensäure auf die Azetylierung und stellten fest, daß sie auch über längere
Zeit der Zufuhr hin bei Normalpersonen nicht zunahm, wohl aber ließ sie
sich angeblich bei niedrigen Ausgangswerten normalisieren, wobei jeweils
fünf Tage vor der Untersuchung täglich 1g Bepanthen per os zugeführt
wurde.

Drittens untersuchten wir Stoffe, die das Coenzym A blockieren und
damit die Azetylierungsrate herabdrücken sollen. Es sind dies durchwegs
Verbindungen, deren Säuregruppe mit dem Coenzym A eine festere Ver-
bindung eingehen als die Essigsäure und so zu einer (nicht kompetitiven)
Hemmung des Coenzym A führen. Wir verwendeten phenyläthylelessigsaures
Natrium und Trijodthyroessigsäure „Triac“ und kontrollierten in mehr-
tägigen Abständen die Azetylierung. Desgleichen injizierten wir Ratten von
einem durchschnittlichen Körpergewicht von 280 g intraperitoneal phenyl-
äthylelessigsaures Natrium, Diphenyläthylelessigsäure „Liosol“, Tetraiodthy-
roessigsäure „Tetrac“ und „Omega-Methylpantothensäure“. Bei einem Teil
der Tiere wurde die Azetylierung im 24-Stundenharn, bei einem anderen
Teil nach deren Tötung nach bestimmten Zeiten im Leberhomogenat und
im Serum geprüft.

Methodik:

1. Den Patienten wurde morgens 1,5 g Eleudron peroral bei Normalkost
gegeben und nach 3, 5, 7, 9 Stunden der Urin gesammelt. Später gingen
wir wieder auf die 24-Stundenportionen über, da wir die Ergebnisse von
Schäfer und Mitarbb. (2) nicht genügend bestätigen konnten.
2. Unsere Rattenversuche führten wir folgendermaßen durch:
Den Tieren wurde sowohl das Sulfonamid „Gantrisin“, bzw. das Sulfanil-
amid, als auch die Hemmstoffe intraperitoneal zugeführt.
 - a) Die Tiere, bei denen wir den 24-Stundenharn sammelten, erhielten
200 mg Gantrisin (Sulfanilamid)/kg Körpergewicht einmal im Leer-
versuch, zum andernmal eine Stunde nach Zufuhr von 400 mg phe-
nyläthylelessigsaurem Natrium/kg Körpergewicht. Es wurden 6 Tiere
verwendet.
 - b) Den anderen Tieren injizierten wir, um Leerwerte zu erhalten, 200
mg Sulfanilamid (bei 40° in 20% Fructose gelöst)/kg Kgw. wieder
intraperitoneal. Je 2 Tiere wurden, nachdem ihnen 12 bis 16 Stunden
vorher die Nahrung entzogen wurde, 20, 40, 60, 80 und 100 Minuten
nach der Injektion in Äthernarkose dekapitiert; die Leber nahmen
wir sofort heraus, wuschen sie mit Wasser aus, trockneten sie und ver-
setzten sie mit der 32-fachen Menge ihres Gewichtes Wasser und ho-
mogenisierten sie. Außerdem wurde das Blut aufgefangen. Desglei-
chen verfahren wir mit den Hemmstoffen, nur daß die Tiere einmal
200 mg Liosol/kg Kgw. 1¼ Stunden, einmal 50 mg Tetrac 2½ Stunden
und einmal 50 mg Omega-Methylpantothensäure etwa 48 Stunden
vor der Sulfanilamidgabe erhielten.

I. Aufarbeitung des Materials

Reagentien

- | a) | b) |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1. 40% Trichloressigsäure | 30% Trichloressigsäure |
| 2. frische 0,5% NaNO ₂ | frische 0,1% NaNO ₂ |

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

- | | |
|--|-----------------------|
| 3. 0,5 g Ammoniumsulfamat | 0,5% Ammoniumsulfamat |
| 27,6 g NaH_2PO_4 | |
| ad 100 ml Wasser | |
| 4. 20 bis 25% HCl | 5 n HCl |
| 5. 0,2% Kupplungsreagens | 0,1% Kupplungsreagens |
| Kupplungsreag. = N-(1-Naphthyläthylendiamin)hydrochlorid | |
| 6. 20 bis 25% NaOH | |
| 7. 96% Alkohol | |

1. Aufarbeitung des Harnes der Patienten und der Ratten

a) Freies Sulfonamid

5 ml Harn in einem Meßkolben ad 250 ml mit Wasser auffüllen; davon 1 ml in ein 10 ml-Meßkölbchen geben, dazu 1 ml von a 1 und 0,5 ml von a 2 und öfters schütteln; nach 2 Minuten 2 ml a 3 hinzusetzen, gut durchschütteln, bis das restliche NO_2 ausgetrieben ist; nach 3 Minuten 0,5 ml von a 5 dazugeben, wobei ein rötlichvioletter Farbton entsteht; dann bis zur Marke mit a 7 auffüllen, mit einem Glasstopfen verschließen und kräftig schütteln. Wegen Volumenkontraktion wieder bis zur Marke mit a 7 auffüllen.

b) Gesamtsulfonamid

5 ml Harn im Wasserbad mit 2 ml von a 4 bei $90^\circ \frac{1}{2}$ Stunde sieden lassen (= Verseifung); danach unter wiederholtem Nachspülen mit einem Trichter in einen 250 ml-Meßkolben geben, mit a 6 neutralisieren und bis zur Marke mit Wasser auffüllen; davon wieder 1 ml wie oben verarbeiten.

2. Aufarbeitung des Leberhomegenates

a) Freies Sulfanilamid

20 ml Homogenat mit 20 ml b 1 ausfüllen; filtrieren, von der klaren Flüssigkeit 5 ml in ein Reagensglas geben, mit 1 ml b 4 und 2 ml b 2 versetzen und schütteln; nach 2 Minuten unter Schütteln 2 ml b 3 und 3 Minuten später 2,5 ml b 5 hinzugeben.

b) Gesamtsulfanilamid

5 ml der klaren Flüssigkeit in ein Reagensglas geben, dazu 2 ml b 2, mit einem Parafilmstreifen dicht verschließen und $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde bei 90° im Wasserbad sieden lassen. Nach dem Abkühlen im gleichen Reagensgläschen Reaktion wie oben fortführen.

3. Aufarbeiten des Rattenserums

1 ml Serum mit 9 ml Wasser verdünnen und mit 10 ml b 1 ausfällen und filtrieren; von der klaren Flüssigkeit 5 ml wie oben weiterverarbeiten.

II. Messung

Der entstehende Diazofarbstoff wird kolorimetrisch gemessen:

Sulfonamid bei $520 \text{ m}\mu$, Sulfonilamid bei $530 \text{ m}\mu$.

Ergebnisse

„Normalwerte“ bei 34 Personen mit normaler Leberfunktion, gemessen an den üblichen Leberfunktionsproben.

Hepatitis: 14 Fälle

Chronische Hepatitis: 4 Fälle

Chronische Hepatitis mit Übergang in Zirrhose: 6 Fälle

Morbus Laennec: 7 Fälle
 Biliäre Lebercirrhose: 2 Fälle
 Fettleber: 4 Fälle
 Cholestase: 10 Fälle
 Hyperthyreose: 9 Fälle
 Fettsucht: 9 Fälle
 Morbus Hodgkin: 8 Fälle
 Myeloische Leukämie: 3 Fälle
 Lymphosarkom: 2 Fälle
 Plasmozytom: 2 Fälle
 Bronchialkarzinom: 1 Fall
 Bronchopneumonie: 2 Fälle
 Asthma bronchiale: 1 Fall
 Bronchiektasie: 1 Fall
 Ulkus ventrikuli: 3 Fälle
 Ulkus duodeni: 1 Fall
 Sonstige Erkrankungen: 15 Fälle

In der Mehrzahl der Fälle, sowohl bei Normalpersonen als auch bei den verschiedenen Erkrankungen, welche mit pathologischen Leberfunktionsproben und Serumlabilitätsproben einhergehen, steigt nach unseren Ergebnissen der Verlauf des Quotienten gebundenes/freies Sulfonamid nur flach an und fast geradlinig, oder in anderen Fällen mit einem Knick, wobei sein Gipfel dann meist unabhängig vom Maximum der Gesamtausscheidung liegt. Auch wir fanden, wie Schäfer und Mitarbb. (2), eine maximale Ausscheidung des gesamten und des freien Sulfonamides zwischen der dritten und der fünften Stunde nach der Sulfonamidgabe, und zwar häufiger bei Normalpersonen als bei Leberkranken. Unsere Untersuchungen ergaben, daß nur in wenigen Fällen, wie Schäfer u. Mit. behaupten (2), etwa die Hälfte des Sulfonamides nach der siebten Stunde ausgeschieden sei. Wir erhielten bei Normalpersonen zu diesem Zeitpunkt viel geringere Werte. Im übrigen ergab sich hierin gegenüber kranken Personen kein deutlicher Unterschied. Bei 2 Fällen von Hepatitis epidemica mit stark erhöhtem Serumbilirubin, pathologischen Serumlabilitätsproben, und bei einem davon mit deutlich positivem Urobilinogen, Urobilin und Bilirubin im Harn, außerdem bei einer Patientin mit Leberechinokokkus und pathologischen Bromsulfaleinproben und ebenfalls positivem Urobilinogen, Urobilin und Bilirubin im Harn verliefen die Azetylierungskurven ähnlich wie bei Normalpersonen. Eine Patientin mit Perihepatitis, pathologischer Galaktoseprobe und sonst normalen Serumlabilitätstesten außerdem ein Fall von chronischer Hepatitis mit stark pathologischen Serumlabilitätsproben und Bromsulfaleinproben und deutlich positiven Urobilinogen usw. im Harn zeigten eine ausgeprägte zweigipfelige Kurve, wobei das erste Maximum auf die ersten drei Stunden und das zweite auf die fünfte bis siebte Stunde fielen. In weniger deutlicher Form fanden wir ähnliches auch bei Normalpersonen (siehe Abb. 1 bis 2 und 3 bis 5). Im übrigen lag das Maximum bei den meisten zweigipfeligen Kurven, wie sie bei normalen als auch pathologischen Fällen gefunden wurden, zwischen der dritten und fünften Stunde nach der Sulfonamidgabe. Der Quotient gebundenes/freies Sulfonamid stieg bei beiden etwas geknickt, aber sonst unauffällig an (siehe Abb. 6 und 7). Ein Fall von Leberzirrhose mit erhöhtem Serumbilirubin, pathologischer Serumlabilitäts- und Bromsulfaleinprobe ließ

überhaupt kein Maximum erkennen, sondern die Azetylierungskurven sanken flach ab, und zwar für das freie Sulfonamid schneller als für das gesamte, so daß wiederum der flache Anstieg des Quotienten gebundenes/freies Sulfonamid entstand. Ähnliches sahen wir auch bei Normalpersonen und können deshalb keinen signifikanten Unterschied gegenüber Leberkranken bestätigen (siehe Abb. 9 bis 10 und 11).

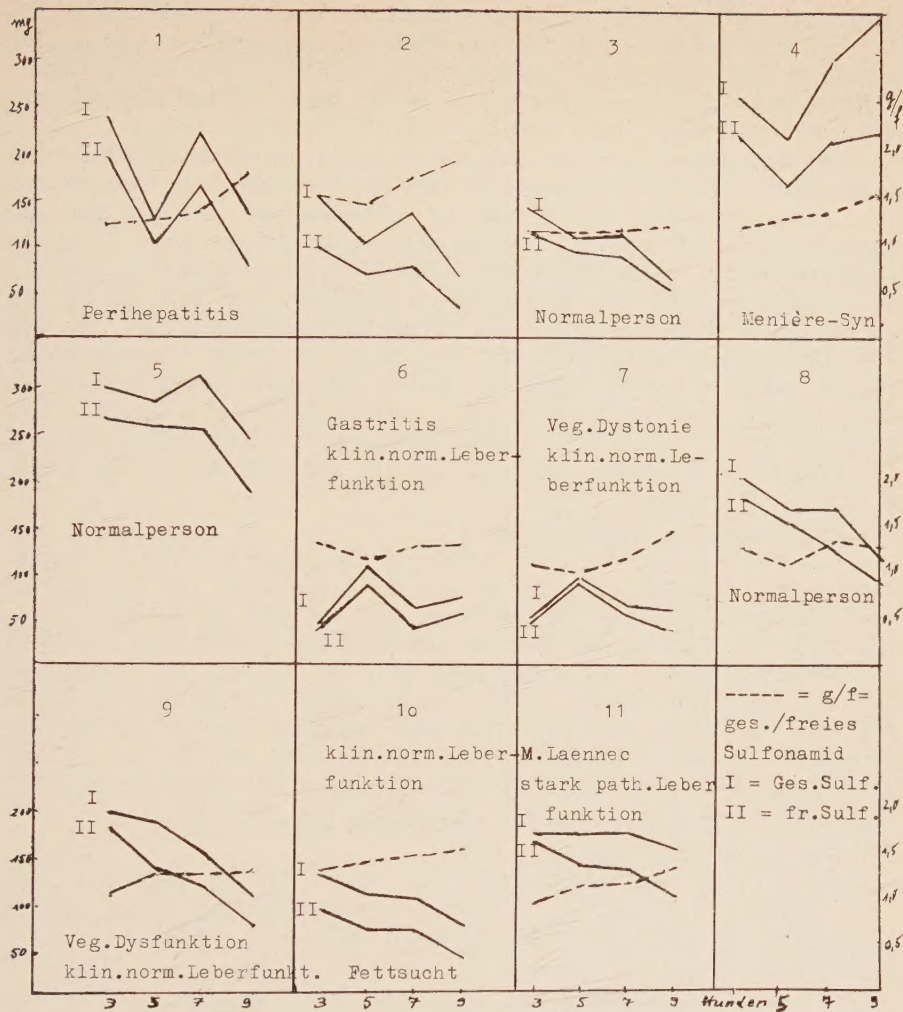
Vergleichen wir die Sulfonamidausscheidung in 9 Stunden mit der in 24 Stunden bei Personen mit normalen Leberfunktionsproben, so stellen wir einen Anstieg um nicht ganz das Doppelte fest, wobei natürlich, wie schon Schäfer und Mitarbb. (2) erkannten, erhebliche Schwankungen zu verzeichnen sind. Z. B. lag die Gesamtausscheidung bei einigen jugendlichen Personen sehr niedrig (zwischen etwa 300 und 400 mg) bei entsprechend geringer Azetylierung (zwischen 12 und 18% oder zwischen 35 und 50 mg azetyliertem Sulfonamid). Sonst bewegte sich die Gesamtausscheidung in 9 Stunden meist über 600 mg, die Azetylierungsquoten zwischen meist 20 und 28%, d. h. über 130 mg azetyliertes Sulfonamid. Im 24-Stundensammelurin fanden wir Gesamtausscheidungen zwischen 740 und 1340 mg mit Azetylierungsquoten zwischen 15,1 und 29%, etwa bis zu 290 mg azetyliertes Sulfonamid. Normalbereiche der Azetylierung sind deshalb mit Vorsicht zu bewerten.

Uns fielen drei Fälle von Lungenerkrankungen auf mit hoher Azetylierung: Ein Patient mit Bronchialkarzinom mit pathologischen Serumlabilitätsproben schied 741 mg aus, davon etwa 50% azetyliert, desgleichen ein anderer mit einer Bronchopneumonie 905 mg, wovon etwa 47% azetyliert waren. Ein Fall von Asthma bronchiale ging mit normalen Serumlabilitätstesten einher, aber bei einer Gesamtausscheidung von 1189 mg mit 32% Azetylierung. Bei zwei Pneumoniefällen sahen wir viel niedrigere Werte als bei einem dritten, welcher von 905 mg 46,6% azetylierte.

Interessante Ergebnisse lieferten auch 5 Fälle von Ulzera des Magen-Dünndarm-Traktes: 3 Patienten mit Ulkus ventrikuli schieden 887, 998 und 1198 mg aus, davon waren 35, 32 und 40% azetyliert. Bei 2 Patienten mit Ulkus duodeni fanden wir im 9-Stundensammelurin 779 und 698 mg, davon waren 28 und 54% azetyliert. Ein Patient azetylierte im Zustand nach subtotaler Magenresektion wegen Magenkarzinom von 565 mg 51%. Bei Fällen von Gastritis ergaben sich dagegen wieder durchaus normale Verhältnisse.

Die Fälle mit pathologischen Serumlabilitätsproben ließen keine Besonderheiten gegenüber den Normalfällen erkennen.

Unser Hauptaugenmerk galt den Lebererkrankungen. Bei akuter Hepatitis ließ die 24-Stundensulfonamidausscheidung kaum Eigentümlichkeiten erkennen, wir fanden hohe und niedrige Azetylierungsraten bei unauffälliger Gesamtausscheidung. Nur 5 Fälle darunter fielen wegen ihrer ergiebigen Azetylierung zwischen 30 und 40% auf, dabei wurden von 715 bis 1097 mg etwa zwischen 236 und 400 mg azetyliert. Auffälligerweise lag bei ihnen der Serumbilirubinspiegel über 3 bis 17 mg%. Überraschend hoch waren die Azetylierungswerte bei den Fällen von chronischer Hepatitis und beginnender Leberzirrhosen, während die Gesamtausscheidung unauffällig war. Unter diesen 10 Fällen war nur einer mit einer Azetylierungsquote von 21%, bei einer Gesamtausscheidung von 1092 mg, aber immerhin sind das



232 mg azetyliertes Sulfonamid, die übrigen azetylierten von etwa 876 mg Sulfonamid 289 mg, also rund 33%. Neben 7 Fällen von Laennecscher Zirrhose mit unauffälliger Azetylierung fielen zwei solche vom biliären Typ auf, welche bei verhältnismäßig geringer Gesamtausscheidung (366 und 440 mg) eine ergiebige Azetylierung zeigten (42 und 40%).

Unter den Fällen von Cholestase fielen wieder fünf heraus mit einem Serumbilirubinspiegel über 2 bis 8 mg% und dabei einer verhältnismäßig hohen Azetylierung von über 30% bei unauffälliger Gesamtausscheidung (zwischen 700 und 1100 mg). Die übrigen boten gegenüber den Normalfällen keine Besonderheiten. Uncharakteristische Azetylierungswerte fanden wir auch bei den Fällen mit Fettleber.

Ein überraschendes Ergebnis brachten 8 Fälle von Morbus Hodgkin. Bei ihnen fanden wir Gesamtausscheidungen zwischen 802 und 1447 mg, wovon zwischen 239 und 647 mg, also 30 bis 49% azetyliert waren. Bei keinem anderen Krankheitsbild fanden wir diese überwiegend hohen Werte.

Auch drei Patienten mit myeloischer Leukämie boten das gleiche Bild. Ein Fall von Plasmozytom schied 782 mg, davon 119 mg azetyliert, aus; er ging allerdings mit stark pathologischen Serumlabilitätsproben einher. Bei 2 Fällen von Lymphosarkom fanden wir außer hohen Gesamtausscheidungen (1120 und 1340 mg) nichts Besonderes.

Wir untersuchten noch 10 Fälle mit Hyperthyreose und sahen keine Besonderheiten gegenüber Normalwerten. Nur ein Fall mit einem Grundumsatz von +45% azetylierte von 400 mg in 9 Stunden nur 88,5 mg, aber das gleiche erlebten wir auch bei Normalpersonen. Im Ganzen lagen die Azetylierungswerte bei einem Grundumsatz über 20% etwas niedriger (Gesamtausscheidungen: 1093, 794, 400 mg, davon azetyliert: 12,7, 16,3 und 22,1%), als bei einem Grundumsatz um 0% (Gesamtausscheidungen: 940, 738, 828 und 880 mg, davon azetyliert: 32,31, 23,9, 20,5%). Zwischen Cholesterinblutspiegel und Azetylierung haben wir keinen deutlichen Zusammenhang erkennen können. Auch bei 9 Fällen mit Fettsucht ergaben sich durchaus normale Verhältnisse, auch unter Berücksichtigung des Cholesterinblutspiegels. Die Gesamtausscheidungen lagen zwischen 313 und 1030 mg und die Azetylierungsquoten zwischen 18 und 38%.

Die Azetylierung bei Panthenolzufuhr

Von drei gesunden Personen, welche 25 Tage lang 4 Tabletten Panthenol pro Tag erhielten, stieg bei zweien die Azetylierung von 56,6 mg bei einer Gesamtausscheidung von 304,8 mg, und von 68,1 mg bei Gesamtausscheidung von 372,6 mg auf 89,2 mg von 442,8 mg und 96,6 mg von 377,7 mg Gesamtsulfonamid; im ersten Falle also um 32,6 mg, im zweiten um 28,5 mg. Die dritte Person, welche schon vorher 111 mg von insgesamt 666,2 mg azetylierte, ließ keine Zunahme erkennen. Bei einem Fall mit chronischer Hepatitis, welche im Leerversuch von 567 mg nur 90 mg azetylierte, konnten wir allerdings keine Zunahme mit Panhenol erreichen.

Ergebnisse der Hemmversuche der Azetylierung beim Menschen.

1. Triac (Trijodthyroessigsäure): 1 Fall

Leerwert: 575 mg Gesamtausscheidung, davon 147 mg azetyliert. Nach 11 Tagen 5 mg Triac/die: 774 mg Gesamtausscheidung, davon 174 mg azetyliert. Es wurde also keine Abnahme erzielt.

2. Phenyläthyllessigsäures Natrium: 1 Fall

Leerwert: Gesamtausscheidung: 569,9 mg, davon azetyliert: 219 mg.

Nach 23 Tagen 2,4 g der Substanz/die: 605,2 mg Gesamtausscheidung, davon 118,5 mg azetyliert. Deutliche Abnahme der Azetylierung von 219 mg auf 118,5 mg.

Ergebnisse der Hemmversuche bei Ratten.

a) Die 24-Stundenharnportionen lagen zwischen 50 und 100 ml.

Phenyläthyllessigsäures Natrium: 6 Tiere

Ausgeschieden wurden in 24 Stunden etwa 60 mg, davon waren bei der Hälfte der Tiere zwischen 11 und 12 mg azetyliert (im Leerversuch) und zwischen 3,5 und 9 mg im Hemmversuch. Bei den drei anderen Tieren wurde keine solch hohe Abnahme erzielt.

b) Der Anteil an azetyliertem Sulfanilamid nimmt sowohl im Blut als auch in der Leber zusammen mit der Gesamtausscheidung von der 20. bis zur 40. Minute ab, um dann nach 60 oder 80 Minuten ein Maximum zu erreichen und dann wieder abzufallen.

Untersuchungsgut: 38 Ratten

Mit keinem der Hemmstoffe erzielen wir eine Azetylierungshemmung. Im Leerversuch wurden von 108,5 g Leber etwa 24,3 mg von 305,2 mg Sulfanilamid in 100 Minuten azetyliert, nach Liosol von 118,8 g Leber 25,1 mg von 332,8, nach Tetrac von 118,8 g Leber 61,5 mg von 374,9 mg und nach Omega-Methylpantothersäure von 103,1 g Leber 38,0 mg von 368,5 mg Gesamtsulfanilamid azetyliert. Im Leerversuch wurden also 0,795% in den Hemmversuchen 0,756, 1,64 und 1,03% azetyliert.

Diskussion

Der Versuch, die Sulfonamidazetylierung als eine Leberfunktionsprobe zu verwenden, setzt erstens voraus, daß sich die Azetylierung in der Leber vorwiegend abspielt und zweitens einen begrenzten Normalbereich aufweist. Einige Autoren (11-12) haben aber nachgewiesen, daß die extrahepatische Azetylierung sowohl unter pathologischen als auch unter physiologischen Bedingungen nicht zu vernachlässigen sind. Weiterhin streuen unsere Werte bei Normalpersonen und bei klinisch Lebergesunden sowohl in fraktionierten Harnportionen als auch im 9- und 24-Stundensammelurin erheblich, außerdem wird in diesem „Normalbereich“ entgegen unserer Erwartung auch die Azetylierung von hochgradig Leberkranken, und umgekehrt, gefunden. Schon allein aus diesen Gründen erscheint uns eine Leberfunktionsdiagnostik von dieser Seite aus fraglich.

Schäfer und Hoffmann (2) geben im Verlaufe der Hepatitis ein Minimum der Azetylierung auf dem Höhepunkt und eine Normalisierung am Ende der Erkrankung an. Unsere Ergebnisse bei verschiedenen Schweregraden der Hepatitis, gemessen an den üblichen Leberfunktionsproben, differieren zu stark, um diese Behauptung bestätigen zu können. Es mag sein, daß im Verlaufe der Erkrankung individuelle Veränderungen in der Azetylierung eintreten. Wie wir aus unseren Ergebnissen vermuten können, nimmt in vielen Fällen beim Übergang der akuten in die chronische Form der Anteil an azetyliertem Sulfonamid — bei unauffälliger Gesamtausscheidung — zu. Eine Erklärung dafür ist noch nicht möglich. Auffällig ist die hohe Azetylierungsrate bei 2 Fällen vom biliären Typ der Leberzirrhose, während diejenigen mit Laennecscher Zirrhose mit teils normalen, teils gering, aber nicht signifikant erniedrigten Azetylierungsraten einhergehen, wie übrigens auch Bogner und Mit. (9) und Wieland (13) und Gershberg (14) bestätigen. Vielleicht besteht ein Zusammenhang mit der Cholostase. Ob, z. B. als Aktivatoren des Coenzym A irgendwelche Substanzen, die bei der Cholostase vermehrt sind, etwa die Gallensäuren oder das Bilirubin, eine Rolle spielen, läßt sich aus unseren Ergebnissen nur vermuten. Wir fanden auch bei einigen Fällen von akuter oder chronischer Hepatitis, beim Verschlusßikterus eine relativ hohe Azetylierung. In die gleiche Richtung würde auch die Tatsache weisen, daß zur Cholostase auch meist eine Cholesterinvermehrung im Blut gehört, die zum Teil auf einer Synthesesteigerung beruht. Schließlich möchten wir die eindeutig erhöhten Azetylierungswerte bei den meisten Fällen von Morbus Hodgkin, welche sowohl mit einer vermehrten Gesamtausscheidung als auch mit vermehrter Azetylierung einhergehen, hier anführen. Wie bekannt, geht der Morbus Hodgkin oft mit Leberbeteiligung einher, wobei die Kompression der Gallenwege durch spezifisches Gewebe zur Cholostase führt. Wir konnten aber nur in wenigen Fällen Zeichen einer Cholostase finden, so daß die Aktivierung des Coenzym A von dieser Seite aus nicht sicher behauptet werden kann. Schließ-

lich käme die Vermehrung des Retikuloendothels, die typisch für diese Erkrankung ist, in Frage. Vielleicht enthält das hochaktive lymphogranulomatöse Gewebe Faktoren, die zur Aktivierung des Coencym A beitragen. In diesem Zusammenhang sind auch die hohen Azetylierungsraten bei einigen tumorösen Erkrankungen interessant, wie sie uns bei einem Fall von Struma maligna, von Bronchialkarzinom und von Magenkarzinom begegneten. Es wäre auch daran zu denken, daß im Tumorgewebe das Stoffwechselgleichgewicht in Richtung der Azetylierung verschoben ist wegen eines vermehrten Angebotes von Essigsäureresten.

Uns interessierten im Zusammenhang mit der Cholesterin- und Fettsynthese die Azetylierung. Falls man die Erhöhung dieser Stoffe aus einer Aktivierung des Coencym A oder aus einem vermehrten Essigsäureangebot erklären will, sollte man eine gesteigerte Azetylierung erwarten. Bei verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. der Fettsucht, die mit einem Cholesterinblutspiegel über 300 mg% einhergingen, mit sonst unauffälligen Leberfunktionsproben und Serumlabilitätsproben, zeigte sich aber keinerlei Abhängigkeit zwischen beiden Faktoren. Scheinbar wird die aktivierte Essigsäure hierbei mehr in Richtung der Cholesterin- und Fettsynthese gedrängt. Auch umgekehrt, bei niedrigem Cholesterinspiegel, wie er uns bei einigen Fällen von Hyperthyreose begegnete, zeigte sich keineswegs eine niedrigere Azetylierung; es besteht eher ein fraglicher Zusammenhang zwischen Azetylierung und der Höhe des Grundumsatzes. Es taucht die Frage auf, ob nicht das Thyroxin das Coencym A blockiert.

Wenn auch die Ulkuskrankheiten des Magendarmkanals mit einer Resorptionsverminderung einhergehen, so ist diese doch noch nicht für die Sulfonamide erwiesen. Die hohen Azetylierungswerte bei unseren Ulkusfällen lenken nämlich den Blick auf die Resorption, da Bogner und Mitarbb. (9) bei intravenöser Sulfonamidgabe bei Ulkuspatienten gerade das Gegenteil erreichten. Sollte vielleicht das Sulfonamid bei diesen Erkrankungen schneller resorbiert werden und das damit verbundene höhere Konzentrationsangebot die Leber zu einer vermehrten Azetylierung anregen?

Die Blockierung des Coencym A ist von einigem Interesse für die Behandlung der Arteriosklerose. Man glaubt dabei die Bildung des Cholesterins hemmen zu können und damit einen Faktor für die Genese der Gefäßerkrankung auszuschalten. Eindeutige Blockierungseffekte bekamen wir bei der Anwendung von phenyläthylessigsäurem Natrium, dessen Säuregruppe mit der Sulphydrylgruppe des Coencym A eine festere Bindung eingeht als die Essigsäure. Innerhalb von 23 Tagen fiel die Azetylierung bei einer Person mit endokriner Fettsucht von 219 auf 118 mg azetyliertes Sulfonamid ab, wobei täglich 2,4 g der Hemmsubstanz gegeben wurden. Bettscharf und Mitarbb. (15) berichten, daß sie bei der Perfusion von Rattenleber mit steigenden Dosen von phenyläthylessigsäurem Natrium steigende Hemmeffekte erzielten. Unsere biologischen Hemmversuche bei 6 Ratten sprechen auch dafür. Von etwa 60 mg Gesamtsulfonamid wurden vor der Injektion dieses Hemmstoffes etwa 11 bis 12 mg und danach nur mehr 3,5 bis 9 mg azetyliert. Unsere akuten biologischen Hemmversuche, wobei wir Rattenleber und Rattenserum nach Töten der Tiere untersuchten, ließen keine eindeutige Beeinflussung der Azetylierungsrate durch Liosol, Tetrac und Omega-Methylpantothenensäure im Sinne einer Hemmung erkennen.

Umgekehrt prüften wir den Azetylierungssteigerungseffekt von Pantoensäure, wie er von Olson und Mit. (10) nachgewiesen wurde im Tierversuch. Nachdem die Hauptmenge der Pantoensäure im Gewebe in Form von Coencym A gespeichert wird (16) und ein Mangel die verschiedensten Störungen hervorruft (17), wird dessen Wichtigkeit und damit die des Coencyms A für den Zellstoffwechsel ersichtlich. Deshalb ist es nicht unwesentlich, seine Wirkung auf die Coencym A-Bildung in der Sulfonamid-Azetylierung zu prüfen. Wie Bogner und Mit. (9) beobachteten auch wir, daß bei Personen mit niedriger Ausgangsazetylierung eine Vermehrung durch Zufuhr von Panthenol erzielt werden kann, während bei normaler Ausgangsazetylierung keine weitere Steigerung zu erreichen ist. Bei einem Fall von chronischer Hepatitis konnten wir aber trotz niedriger Ausgangslage keine Erfolge erzielen.

Zusammenfassung

1. Es wurde die Azetylierung bei Normalpersonen kontrolliert. Weder in fraktionierten Harnportionen, noch im 9- und 24-Stundensammelurin ist ein brauchbarer Normalbereich zu erkennen.
2. Bei der akuten Hepatitis und dem Morbus Laennec ist die Azetylierung nicht eindeutig spezifisch verändert.
3. Bei der chronischen Hepatitis und der beginnenden Lebercirrhose ist der Anteil an azetyliertem Sulfonamid oft erhöht.
4. Bei den cholestatischen Erkrankungen, wenn sie mit hohem Bilirubinspiegel einhergehen, kann man eine Tendenz zur Azetylierungssteigerung erkennen.
5. Beim Morbus Hodgkin und bei manchen Fällen von myeloischer Leukämie ist die Gesamtausscheidung und die Azetylierung deutlich erhöht.
6. Bei Fettsucht ist selbst bei hohem Cholesterinblutspiegel keine eindeutige Verschiebung gegenüber Normalpersonen zu ersehen.
7. Bei Hyperthyreosen ist die Azetylierung nur bei sehr hohem Grundumsatz gering erniedrigt, zeigt aber keine Abhängigkeit von der Höhe des Cholesterinblutspiegels.
8. Mit Panthenolzufuhr läßt sich bei niedriger Ausgangsazetylierung eine Steigerung bei Normalpersonen erzielen.
9. Phenyläthyllessigsäures Natrium zeigt sowohl beim Menschen als auch bei Ratten einen deutlichen Hemmeffekt auf die Azetylierung; weniger deutlich Trijodthyreoessigsäure („Triac“). Keinen Hemmeffekt fanden wir für Diphenyläthyllessigsäure („Liosol“), für Tetrajodthyreoessigsäure („Tetrac“) und für „Omega-Methylpantoensäure“ im akuten biologischen Versuch an Rattenleber und Rattenserum.

Literaturnachweis

1. Gaetgens, G.: Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **128** (1947) 225-247. —
2. Schäfer, H. u. Hoffmann, E.: Med. Mon. **4** (1950) 5, 350-361. — 3. Marconi, F. u. Calamero, S.: Clin. Nuova **3** (1946) 162 u. Excerpta Med. VI, **1** (1947) 1, 70 — 4. Lipmann, F.: J. biol. Chem. **160** (1945) 173. — 5. Kaplan, N. C.: u. Lipmann, F.: J. biol. Chem. **174** (1948) 37. — 6. Chou, T. C. u. Lipmann, F.: J. biol. Chem. **196** (1952) 89. — 7. Lipmann, F. u. Mitarbb.: J. Amer. Chem. Soc. **74** (1952) 2384. — 8. Lipmann, F. u. Kaplan, N. O.: J. biol. Chem. **162** (1946) 743. — 9. Bogner, K. u.

Mitarbb.: Klin. Wo. 36 (1958) 301. — 10. Olson, R. E. u. Kaplan, N. O.: J. biol. Chem. 175 (1948) 5-15. — 11. Winkle, van Cutting: J. Pharm. (Lond.) 69 (1940) 40. — 12. Riser u. Mitarbb.: Bull Soc. Chim. biol. (Paris) 23 (1941) 1500. — 13. Wieland, O.: Ärztl. Forschung 6 (1952) 289. — 14. Gershberg, H. u. Kuhl, W. J.: J. Clin. Invest. 29, 12 (1950) 1625. — 15. Bettscharf, A. u. Mitarbb.: Helv. Physiol. Acta 15 (1957) 241-250. — 16. Novelli, G. D. u. Mitarbb.: J. biol. Chem. 177 (1949) 97 — 17. Novelli, G. D.: Physiol. Rev. 33 (1953) 525.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 25. 5. 1934 als Sohn des Lokführers Max Fahsold und dessen Ehefrau Fanny, geborene Köchert, in Kirchenlaibach bei Bayreuth geboren.

Von 1940 bis 45 Volksschulbesuch in Kirchenlaibach.

Von 1945 bis 53 Besuch des Realgymnasiums in Bayreuth.

Im Juni 1953 Abitur.

1953 im Herbst Beginn des Medizinstudiums.

1956 nach dem 5. vorklinischen Semester ärztliche Vorprüfung.

1959 nach dem 11. klinischen Semester Ablegung der ärztlichen Prüfung. Seit August 1959 als Medizinalassistent in der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen tätig.

